Lane Medical Libr

Aus dem Pharmakologischen Institut der vereinigten Universität Halle-Wittenberg (Professor Dr. Kochmann)

19

Die lokalanästhetischen Eigenschaften des p-amino-dimethyl-amino-propanol-benzoyl-Ester (Larocain)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde der Hohen Medizinischen Fakultät der vereinigten Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Hans Dietrichs
appr. Zahnarzt

Halle (Saale)

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin
1931

Referent: Professor Dr. Kochmann
Korreferent: Professor Dr. Heinroth
Dekan: Professor Dr. Hauptmann

Sonderabdruck aus
Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie
161. Band, 2. Heft

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154019_0413

Die Verwendung des Kokains zur lokalen Anästhesie wird durch seine Giftigkeit und seine zum chronischen Mißbrauch führende Wirkung stark eingeschränkt. Die Kenntnis von der Konstitution des Kokainmoleküls führte dazu, synthetisch Körper zu finden, die die Übelstände vermeiden. Aus diesen Versuchen gingen eine Reihe brauchbarer Ersatzmittel für das Kokain hervor, deren wichtigste von Kochmann nach einem bestimmten Versuchsschema untersucht wurden, so daß sie untereinander verglichen werden können. Eines der letzten synthetisch geschaffenen lokalanästhetischen Mittel ist der p-amino-dimethyl-diäthyl-amino-propanol-benzoylester, der bereits von Fromherz[1] pharmakologisch geprüft wurde. Das Präparat führt in Gestalt des Hydrochlorids den Handelsnamen Larocain. Es löst sich leicht in Wasser, die Lösungen sind haltbar und lassen sich bei 80° C sterilisieren.

Zur Untersuchung des Larokains bediente ich mich der im hiesigen Institut gebräuchlichen, von Prof. Kochmann ausgearbeiteten Methoden zur Charakterisierung eines Lokalanästhetikums. Die Wirkung des Larocains wurde geprüft:

1. Als Oberflächenanästhetikum durch Versuche an der Kornea des Kaninchens, an der auch eine etwaige Reizwirkung festzustellen ist.

2. Als Leitungsanästhetikum am motorischen und sensiblen Froschnerven.

---

[1] K. Fromherz, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1930, Bd. 158, S. 368.

3. Die Wirksamkeit als Infiltrationsanästhetikum im Quaddelversuch am Menschen sowie seine Verträglichkeit mit Adrenalin.

4. Die toxische Wirkung durch Feststellung der Dosis letalis am Meerschweinchen.

5. Die Einwirkung auf die Gefäße durch Versuche am Froschpräparat nach Läwen-Trendelenburg.

6. Die Zerstörbarkeit des Larocains in Berührung mit dem lebenden Gewebe durch Versuche am Straubschen Herzpräparat. Aus den Ergebnissen dieser Versuche lassen sich Schlüsse über die Brauchbarkeit des Mittels ziehen.

Bei den Versuchen wurde im einzelnen folgendermaßen vorgegangen:

1. Wirkung des Larocains als Oberflächenanästhetikum.

Die Prüfung wurde am Auge des Kaninchens vorgenommen, indem ermittelt wurde, welche Konzentration gerade noch den Kornealreflex zu unterdrücken imstande sei. Die Tiere wurden in einen Kasten gesetzt, aus dem der Kopf heraussah. Die Wimpern und Haare wurden kurz abgeschnitten, um nicht durch deren Berührung den Lidschluß auszulösen. Dann wurde jede Minute ein Tropfen der zu prüfenden Larocainlösung in den Konjunktivalsack des Kaninchenauges eingeträufelt und dies 10 Minuten lang durchgeführt. Der Eintritt der Anästhesie wurde in der Weise geprüft, daß die Kornea des Kaninchens vorsichtig mit einem spitz gedrehten Wattebausch betupft wurde, um den Kornealreflex auszulösen. Sobald Anästhesie eingetreten war, wurde alle 2—3 Minuten so lange weiter geprüft, bis der Kornealreflex wieder auftrat. Auf diese Weise konnte die Minimalkonzentration, die gerade noch Anästhesie hervorrief, und die Dauer der Anästhesie festgestellt werden. Die verwendeten Konzentrationen und die Ergebnisse sind aus der folgenden Tabelle zu ersehen:

Konzentration in %	Dauer der Anästhesie in Minuten	Konzentration in %	Dauer der Anästhesie in Minuten
0,5	61	0,125	5
0,25	25	0,1	keine Anästhesie

Es geht daraus hervor, daß eine 0,125%ige Larocainlösung die gerade noch anästhetisch wirksame Grenzkonzentration an der Kornea des Kaninchens darstellt und eine Anästhesie von 5 Minuten Dauer hervorruft. Höhere Konzentrationen zeigen eine entsprechend längere Dauer der lokalen Betäubung, so daß mit einer 0,5%igen Larocainlösung eine 61 Minuten anhaltende Anästhesie erzeugt wird. Die Pupillenweite wird durch das

Larocain nicht verändert, auch wurden keine Reizerscheinungen seitens der Hornhaut und der Bindehaut bei den verwendeten Konzentrationen beobachtet.

Bei der graphischen Darstellung erkennt man, daß die Anästhesiezeiten eine lineare Funktion der Konzentrationen sind.

2. Wirkung des Larocains als Leitungsanästhetikum.

a) Sie wurde zunächst am motorischen Teil des N. ischiadicus des Frosches, Rana temporaria, geprüft, der in seiner ganzen Ausdehnung, bis zum Unterschenkel frei präpariert und mit dessen Muskulatur in Verbindung belassen wurde; am oberen Ende blieb ein Stück der Wirbelsäule am Nerven, um eine bessere Handhabung zu ermöglichen. Bis zur Herstellung aller Präparate wurden die bereits fertigen in Ringerlösung von folgender Zusammensetzung aufbewahrt:

NaCl	6,0	ohne Na-Bicarbonat.
KCl	0,075	
$CaCl_2$	0,1	
Aqua dest. ad	1000,0	

die auch zur Herstellung der Larocainlösung Verwendung fand. Die Präparate wurden so auf einen kleinen Tisch gelagert, daß die Nerven in kleine, 5 ccm fassende Röhrchen eintauchten, die mit der zu prüfenden Konzentration gefüllt waren. Nach Verlauf von 12 Stunden wurde die Erregbarkeit der Nerven in der Weise geprüft, daß die Präparate mit Fließpapier leicht abgetrocknet und auf die Platinelektroden eines Momsenschen Reiztisches gebracht wurden. Dieser stand in Verbindung mit der sekundären Spule eines geeichten Schlittenapparates, an dessen primärer Spule ein Akkumulator von 2 Volt Spannung gelegt war. Als Anästhesie wurde die Unerregbarkeit des Nerven gegenüber einem faradischen Strom angenommen, der 100 Reizeinheiten betrug und einem Rollenabstand von 12—13 cm entsprach. Das Nähere ergibt sich aus den Tabellen.

Konzentration in %	Zahl der untersuchten Präparate	Zahl der Anästhesien	Keine Anästhesie
0,5	2	2	—
0,25	2	2	—
0,125	2	2	—
0,1	2	2	—
0,075	4	—	4
0,05	5	1	4
0,025	5	1	4
0,01	2	—	2

Aus der Aufstellung geht hervor, daß die für den motorischen Nerven anästhetisch wirksame Grenzkonzentration zwischen den Konzentrationen von 0,1—0,075% liegt. Zur besseren Auswertung der gefundenen Werte wurde auf diese die Umrechnungsmethode, wie sie in Anlehnung an Wiechowski in unserem Institut üblich ist, angewendet.

Konzentration in %	Zahl der Präparate	Gefunden		Umgerechnet		% Zahl der Anästhesien
		Anästhesie	keine Anästhesie	Anästhesie	keine Anästhesie	
0,1	2	2 +	0 —	4 +	0 —	100
0,075	4	0 +	4 —	2 +	4 —	33
0,05	5	1 +	4 —	2 +	8 —	20
0,025	3	1 +	4 —	1 +	12 —	7,5
0,01	2	0 +	2 —	0 +	14 —	0

Bei der Ermittlung der anästhetisch wirksamen Grenzkonzentration wurde von der Ansicht ausgegangen, daß diese in der Lage sein müsse, bei mindestens 60% aller untersuchten Fälle innerhalb von 12 Stunden Anästhesie hervorzurufen. Diese Konzentration ist, wie eine graphische Darstellung oder die rechnerische Auswertung ergibt, mit 0,085% erreicht.

b) Die Wirkung auf den sensiblen Nerven wurde nach der Methodik von Kochmann und Boeminghaus[1] durchgeführt. Nach Zerstörung des Großhirns bei Erhaltung des Rückenmarks wurde der N. ischiadicus vom Austritt aus dem Becken bis zum Knie freigelegt und die A. femoralis hoch oben unterbunden. Der Nerv wurde am Knie zur besseren Handhabung mit einem Knochenstückchen in Verbindung gelassen und in die zu prüfende Larocainlösung eingetaucht, die sich in 5 ccm fassenden und an der Seite eines Holzklotzes befestigten Röhrchen befindet. Die Frösche waren auf dem Holzklötzchen festgebunden. Die Anästhesie war eingetreten, wenn bei faradischer Reizung des freigelegten Nerven keine Zuckung in der Muskulatur des anderen Beines auftrat, also der Reflex durch die örtliche Betäubung unterdrückt wurde. Die Reizung erfolgte wie beim motorischen Nerven, und auch hier wurden die Versuche auf 12 Stunden ausgedehnt. Die Tabelle gibt die einzelnen Ergebnisse wieder.

Konzentration in %	Zahl der Präparate	Gefunden		Umgerechnet		% Zahl der Anästhesien
		Anästhesie	keine Anästhesie	Anästhesie	keine Anästhesie	
0,1	2	2 +	0 —	4 +	0 —	100
0,075	4	2 +	2 —	2 +	2 —	50
0,05	3	0 +	3 —	0 +	5 —	0
0,025	2	0 +	2 —	0 +	7 —	0

[1] M. Kochmann und H. Boeminghaus, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1929, Bd. 141, S. 237.

Aus der rechnerischen Auswertung ergibt sich, daß eine 0,08%ige Larocainlösung in 60% aller Fälle anästhetisch wirksam ist und somit die Grenzkonzentration darstellt.

3. Untersuchung des Larocains im Quaddelversuch am Menschen, und Verträglichkeit mit Adrenalin.

Nach Rasieren der Streckseite des Unterarmes wurde unter aseptischen Maßnahmen 0,4 ccm Larocainlösung verschiedener Konzentration intrakutan injiziert. Die Anästhesie wurde mit Hilfe eines Reizhaares nach v. Frey geprüft und die Grenzkonzentration und Dauer der Anästhesie festgestellt. Ebenso konnte die Frage entschieden werden, ob eine Reizung des Gewebes, Hyperämie oder Schmerzhaftigkeit, sich einstellte. Die Versuche wurden an zwei Personen ausgeführt. Im Anschluß daran wurde eine der Grenzkonzentration naheliegende Verdünnung des Anästhetikums mit Adrenalin (5 Tropfen der $1\,^0/_{00}$igen Lösung auf 100 ccm) versetzt und wiederum an den beiden Personen eine Quaddel hervorgerufen. Aus der Dauer der Anästhesie wurde die Verträglichkeit des Larocains mit Adrenalin festgestellt. Aus den Tabellen ergibt sich, daß eine 0,03%ige Larocainlösung die Grenzkonzentration darstellt, die mit Sicherheit noch eine deutliche Anästhesie hervorruft. Eine unmittelbare Reizung des Gewebes war bei keiner der verwendeten Konzentrationen vorhanden. Dagegen war festzustellen, daß am nächsten Tage ein gewisses Spannungsgefühl und Rötung des Unterarmes sich ausbildete, die nach 24 Stunden verschwanden. Die Anästhesie einer 0,03%igen Larokainlösung wurde durch Zusatz von Adrenalin ganz erheblich (5—6mal) verlängert.

Tabelle

Konzentration in %	Dauer der Anästhesie in Minuten I.	II.	Mittel
0,1	23	24	23,5
0,04	10	10	10,0
0,03	7	8	7,5
0,02	2	5	3,5
0,03 + Adrenalin	46	41	43,5

4. Feststellung der Dosis letalis am Meerschweinchen.

2%ige Larocainlösungen wurden subkutan unter die Rückenhaut injiziert. Die Ergebnisse in ihren Einzelheiten waren folgende:

Gewicht in g	mg/kg	mg/kg Tier	ccm der 2%igen Lösung	Erfolg
510	125	63,7	3,2	überlebt
470	150	69,0	3,45	
565	175	95,4	4,75	
500	175	87,5	4,4	
450	200	90,0	4,5	tot
590	200	118,0	5,4	tot

Es ergibt sich also, daß die letale Dosis bei 200 mg/kg Gewicht liegt. Der Exitus tritt etwa 30—40 Minuten nach der subkutanen Injektion ein. Das Vergiftungsbild, das verhältnismäßig schnell abläuft, ist durch Seitenlage und dyspnoische Atmung, die bei höheren Gaben periodischen Charakter annahm, ausgezeichnet. Leichte Zuckungen in der Bein- und Halsmuskulatur konnten fast immer beobachtet werden, aber erst, wenn die Atmung geschädigt wurde. Todesursache ist die Atemlähmung, der manchmal erst nach Minuten der Herzstillstand folgt.

5. Wirkung des Larocains auf das Gefäßsystem.

Sie wurde am Läwen-Trendelenburgschen Froschpräparat (Rana temp.) geprüft. Die Durchspülung geschah mit Hilfe des Atzlerschen Durchströmungsapparates durch eine Ringerlösung von folgender Zusammensetzung:

92% einer 0,61%igen NaCl-Lösung,
3% einer 0,78%igen KCl-Lösung,
5% einer 1,15%igen $CaCl_2$-Lösung (s. Kochmann)[1].

Die Tropfenzahl wurde durch eine Stoppuhr gezählt. Zunächst wurden die Präparate auf konstante Tropfenzahl eingestellt und dann die Ringerlösung gegen die Larocainlösung ausgetauscht. Im folgenden sind die Ergebnisse zusammengestellt.

Konzentration in %	Veränderung in % (Ausgangswert = 100 %)	Konzentration in %	Veränderung in % (Ausgangswert = 100 %)
0,01	— 3	0,1	— 25,5
0,05	— 35	0,5	— 56

Man erkennt, daß das Larocain in geringen Konzentrationen die Gefäße nur unwesentlich beeinflußt; bei höheren Dosen ist eine vasokonstriktorische Wirkung vorhanden, die bei einer Konzentration von 0,5% einen verhältnismäßig hohen Grad erreicht.

[1] M. Kochmann, Biochem. Zeitschr. 1930, Bd. 227, S. 488.

6. Zerstörbarkeit des Larocains in Berührung mit dem lebenden Gewebe.

Diese Frage wurde nach dem Vorschlag Kochmanns am Straubschen Herzpräparat untersucht. Es wurde am isolierten Herzen von Rana esculenta geprüft, welche Konzentration eine Abnahme der Amplitude bis zum Stillstand bewirke. Dann wurde festgestellt, ob das Herz sich spontan erhole. Es konnte in keinem Falle eine vollkommene, spontane Erholung, wie etwa bei Verwendung einer Kokainlösung, nachgewiesen werden. Nur bei kleineren Konzentrationen war eine geringfügige Erholung bei längerem Verweilen der Giftlösung im Herzen zu beobachten.

Zum Vergleich seien die Ergebnisse in tabellarischer Form im Vergleich zum Kokain, Novokain und Perkain gebracht, deren Einzelheiten der Arbeit Kochmanns[1] entnommen sind. Zum Verständnis der Tabelle sei bemerkt, daß die Dosis letalis am Meerschweinchen in Beziehung gesetzt wurde zu den anästhesierenden Konzentrationen. Der Wert eines Anästheticums (Q) ist um so größer, je höher die Dosis letalis ist und je kleiner die anästhesierenden Konzentrationen sind. Demzufolge ist

$$Q = \frac{\text{Dosis letalis}}{\text{k (anästhesierende Konzentration)}}.$$

Präparate	motorisch in g%	Q	Sensibel in g%	Q	Oberfläche in g%	Q	Quaddel in g%	Q	Dosis letalis für Meerschweinchen in mg/kg
Kokain .	0,05	1	0,01	5	0,5	0,1	0,0125	4	50
Novokain	0,075	5,3	0,05	8	1,0	0,4	0,025	16	400
Perkain .	0,004	3,75	0,005	3	0,005	3	0,0025	6	15
Larocain	0,085	2,4	0,08	2,5	0,125	1,6	0,03	6,6	200

Aus der Tabelle kann man entnehmen, daß das Larocain, als Leitungsanästhetikum, geprüft am sensiblen und motorischen Nerven, keine Vorzüge gegenüber den anderen genannten Stoffen aufzuweisen hat, ja sogar dem Novokain wesentlich unterlegen ist oder dem Perkain am sensiblen Nerven höchstens gleichkommt. Auch bei der Infiltrationsanästhesie kann es mit dem Novokain kaum in Wettbewerb treten, da sowohl die absolute Konzentration wie auch der Quotient Q weniger günstige Verhältnisse darbieten. Dagegen kann man aus den pharmakologischen Versuchen schließen, daß es als Oberflächenanästhetikum gewisse Vorzüge besitzt. Die absolute Konzentration liegt verhältnismäßig tief, und Q stellt sich ziemlich günstig. Auch die Reizlosigkeit und die verhältnismäßig

[1] M. Kochmann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1930, Bd. 151, S. 100.

lange Dauer der Anästhesie sowie die Möglichkeit, es mit Adrenalin zu kombinieren, die Haltbarkeit und Sterilisierbarkeit ermutigen zu dem Versuch, es klinisch zu prüfen.

Zusammenfassung.

1. Larocain, ein neues Anästhetikum aus der Gruppe der Benzoylester hebt die Leitfähigkeit des sensiblen Nerven in der Konzentration von 0,08%, die des motorischen Nerven in der Konzentration von 0,085% auf.

2. In der Konzentration von 0,125% ruft es am Auge des Kaninchens eine Hornhautanästhesie hervor und bewirkt Quaddelanästhesie in Konzentrationen von 0,03%. Ihre Wirkungsdauer läßt sich durch Kombination mit Adrenalin wesentlich verlängern.

3. Das Larocain wird reizlos vertragen.

4. Es beeinflußt in kleinen Konzentrationen die peripheren Gefäße nur in geringem Umfange im Sinne einer Vasokonstriktion, in größeren verengt es die Gefäße.

5. Es wird in Berührung mit dem lebenden Gewebe kaum zerstört.

6. Die tödliche Dosis für Meerschweinchen beträgt 200 mg/kg.

7. Die klinische Prüfung, besonders als Oberflächenanästhetikum, könnte aussichtsreich erscheinen.

Lebenslauf.

Ich, Hans Heinrich Dietrichs, wurde am 2. September 1907 in Halle a. S. als Sohn des Postinspektors Gustav Dietrichs und seiner Ehefrau Margarete, geb. Rebling, geboren. Ich besuchte die Vorschule der Franckeschen Stiftungen, die Oberrealschule der Franckeschen Stiftungen bis zur Reife der Obersekunda, und die Oberrealschule der Stadt Halle bis zur Ablegung der Reifeprüfung im März 1927. Dann studierte ich vom Sommersemester 1927 bis zum Wintersemester 1930/31 Zahnheilkunde an der Universität Halle. Ende des Wintersemesters 1930/31 bestand ich das zahnärztliche Staatsexamen an der Universität Halle, nachdem ich die zahnärztliche Vorprüfung im März 1929 an der gleichen Universität bestanden hatte. Seit Januar 1931 bin ich am Zahnärztlichen Institut der Universität Halle als Assistent tätig.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.